

10/500015

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
17 juillet 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/057697 A1**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 471/08**, A61K 31/439, A61P  
25/00 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/00004

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Date de dépôt international : 3 janvier 2003 (03.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/00109 7 janvier 2002 (07.01.2002) FR

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

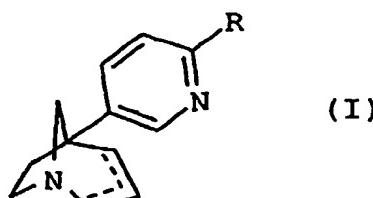
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]**; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GALLI, Frédéric [FR/FR]**; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). **LECLERC, Odile [FR/FR]**; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Massy (FR). **LOCHEAD, Alistair [GB/FR]**; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR).(74) Mandataire : **LUDWIG, Jacques**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(54) Title: DERIVATIVES OF 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, THE PREPARATION THEREOF AND THE APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO [3.2.1] OCTANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds having general formula (I), wherein R denotes a halogen atom, a phenyl group which is substituted by one or more groups selected from among halogen atoms and the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, nitro, amino, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, acetyl or methylenedioxy groups, a pyridinyl group, a thiényl group, a indolyl group, or a pyrimidinyl group which is optionally substituted by one or more (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy groups. Moreover, among the two carbon-carbon bonds denoted by —, one is simple and the other can be simple or double. The inventive compounds are nicotinic receptor ligands.

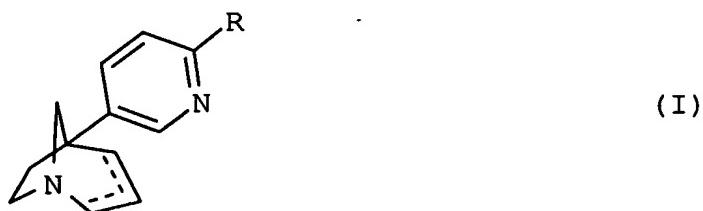
WO 03/057697 A1

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylénedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolyle, ou un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, sachant que, parmi les deux liaisons carbone-carbone représentées par —, l'une est simple et l'autre peut être simple ou double. Les composés de l'invention sont des ligands pour les récepteurs nicotiniques.

Dérivés de 5-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- La présente invention a pour objet des composés qui sont  
 5 des ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.
- 10 Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

15



dans laquelle R représente un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ou un groupe phényle substitué par un ou plusiers groupes choisis parmi un atome d'halogène, ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)dialkylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, ou un groupe pipéridinylique, ou morpholin-4-yle, ou pyrrolidin-1-yle, ou azétidin-1-yle, ou azépin-1-yle, ou pyridinyle, ou quinoléinyle, ou thiénylique, ou pyrazinyle, ou furylique, ou benzofurylique, ou benzothiéinyle, ou indolyle, ou pyrimidinyle, ou isoxazolyle, ou phénoxazinyle, ou phénoxathiinyle, ou dibenzothiéinyle, ou dibenzofurylique, ou 30 pyrrolyle ou naphtyle, chacun de ces groupes pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)dialkylamino ou (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkylamino.

Parmi les deux liaisons carbone-carbone représentées par ----, l'une est simple et l'autre peut être simple ou double. Par ailleurs, l'atome de carbone en position 5 est

asymétrique, de sorte que les composés peuvent exister sous forme de deux énantiomères ou de mélanges de ces derniers.

- 5 Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Un sous ensemble de composés préférés est celui des composés de formule générale (I) dans laquelle R représente 10 soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes ( $C_1-C_6$ )alkyle, ( $C_1-C_6$ )alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe 15 thiényle, soit un groupe indolyle, soit un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes ( $C_1-C_6$ )alcoxy.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés 20 par un procédé illustré par le schéma qui suit.

On fait réagir le 3-oxo-1,4-azabicyclo[2.2.2]octane, de formule (II), avec un dérivé de pyridine de formule générale (III), dans laquelle R est tel que défini ci-dessus et W représente un atome d'halogène.  
25 On peut ainsi effectuer une réaction de condensation entre le 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane et le dérivé lithié des composés de formule générale (III) obtenus par échange halogène - métal avec un dérivé alkyllithium.  
On obtient des composés de formule générale (IV) qui, 30 lorsqu'ils sont traités en milieu acide à chaud conduisent aux composés de formule générale (I) dans laquelle l'une des deux liaisons carbone-carbone représentées par  $\text{---}$  est double. L'hydrogénéation catalytique de la double liaison conduit aux composés de formule générale (I) dont toutes 35 les liaisons du cycle d'azabicyclooctane sont saturées.

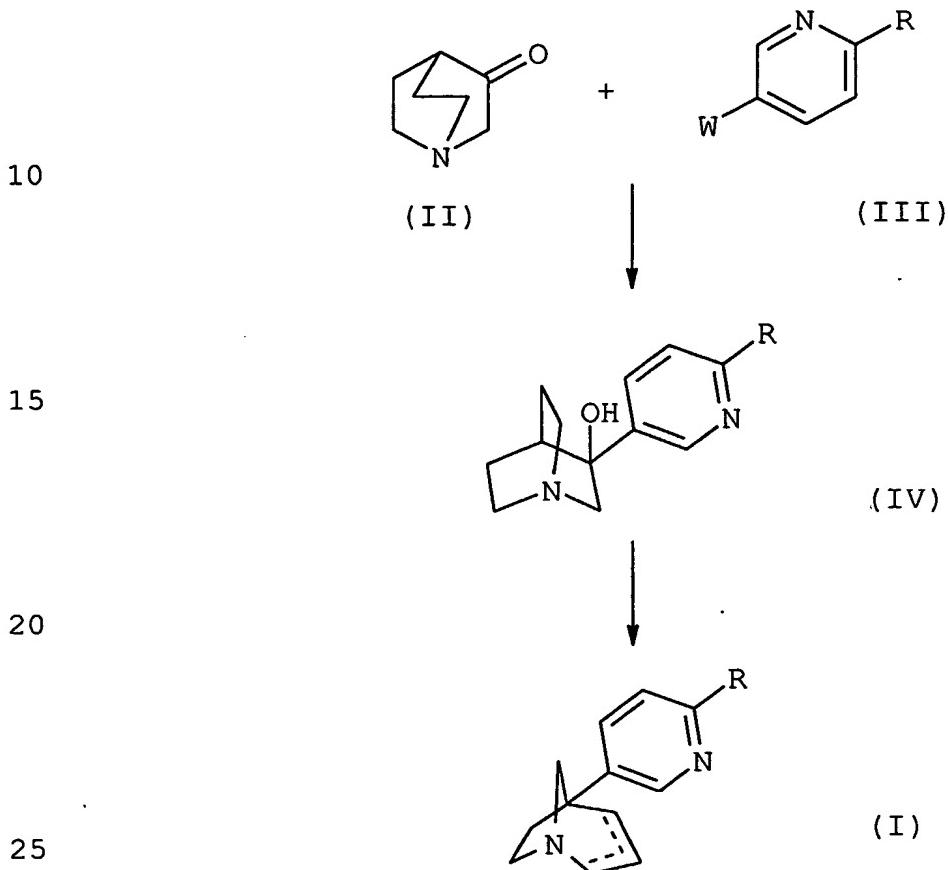
Le 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane est disponible dans le commerce.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles

dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature.

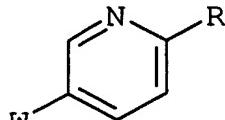
## Schéma

5



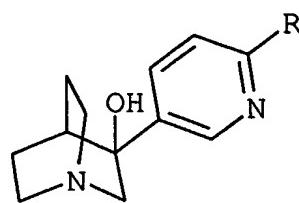
10

(II)



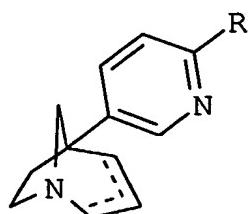
(III)

15



(IV)

20



(I)

25

Pour certains composés, les substituants R ne sont pas présents dans le composé de départ de formule générale (III) ; selon leur nature, ces substituents peuvent être introduits sur le composé final de formule générale (I). Ainsi, par exemple des composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupement aryle peuvent être préparés à partir des composés correspondants, dans la formule desquels R représente un atome d'halogène, selon toutes méthodes connues, telles qu'un couplage de type Suzuki en présence d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium, ou un couplage de Stille avec les réactifs appropriés.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

- 5 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de 10 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (2:1).

1.1. 5-Bromo-2-phényl-pyridine

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit successivement 30 g (0,127 mol) de 2,5-dibromopyridine en suspension dans 20 100 ml de toluène, 15,4 g (0,127 mol) d'acide phénylboronique, 4,4 g (0,0038 mol) de tétrakis-(triphenylphosphine)-palladium, 90 ml d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium et 4 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange à 90°C pendant 22 h.

25 On le décante, on lave la phase organique avec 100 ml d'eau, on la séche, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 de cyclohexane et dichlorométhane.

30 On obtient 22,4 g de cristaux.

Point de fusion : 69-72°C.

1.2. 3-hydroxy-3-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane.

35 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 2,5 g (0,0107 mole) de 5-bromo-2-phényl-pyridine en solution dans 40 ml d'éther éthylique et on refroidit le milieu réactionnel à -60°C pour ajouter, goutte à goutte, en 10 min, 5,6 ml (0,0139 mole) d'une solution de n-butyllithium à 2,5 M dans

l'hexane, et on maintient à température à -70°C pendant 1 h.

On ajoute 1,34 g (0.0107 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-one en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane en 10 min, 5 on agite le mélange pendant 30 min à -70°C puis pendant 4 h à température ambiante.

On hydrolyse le milieu réactionnel par addition de 100 ml de méthanol et on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'une solution aqueuse saturée 10 de chlorure d'ammonium et on extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On sèche les phases organiques, on les concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque. 15 On obtient 0,8 g de cristaux.

Point de fusion : 214°C.

1.3. Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (2:1).

20 Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,8 g (2,85 mmoles) de 3-hydroxy-3-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane puis 10 ml d'acide méthanesulfonique et on chauffe le mélange à 180°C pendant 24 h.

On le verse sur de la glace, on alcalinise par addition 25 d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche la phase organique et on la concentre sous pression réduite.

On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de 30 chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,25 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 M dans l'acide acétique.

On obtient 0,22 g de dibromhydrate.

35 Point de fusion : 273-274°C.

Exemple 2 (Composé N° 2).

Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane (2:1).

5 Dans un flacon de Parr de 250 ml on introduit 0,14 g (0,33 mmole) de dibromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène en solution dans 20 ml de méthanol et on ajoute 0,14 g de palladium à 10% adsorbé sur charbon. On soumet ensuite le milieu réactionnel à une  
10 pression de 0,35 Mpa d'hydrogène sous agitation pendant 5 h.

On recueille le catalyseur par filtration sur terre d'infusoires et on concentre le solvant sous pression réduite.

15 On obtient 0,058 g de produit.  
Point de fusion : 272-277°C.

Exemple 3 (Composé N°8).

Ethanedioate de 5-[2-(3-méthylphényle)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane (1:1).

## 3.1. 3-Hydroxy-3-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo\_[2.2.2]octane.

Dans un ballon tricol de 2000 ml on introduit 27,6 g (0,116 mole) de 2,5-dibromopyridine dans 1000 ml d'éther éthylique, on refroidit le milieu réactionnel à -67°C et on ajoute 56 ml (0,140 mole) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane, goutte à goutte, en 10 min. On laisse agiter le milieu à -67°C pendant 45 min avant  
30 d'ajouter 14,5 g (0,116 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-one en solution dans 150 ml d'éther éthylique en 45 min et on laisse agiter à -67°C pendant 3 h.

On ajoute 300 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis 200 ml d'une solution aqueuse concentrée  
35 d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 puis 80/15/1,5 de chloroforme, méthanol

et ammoniaque.

On obtient 19,7 g de produit sous forme de solide amorphe.

3.2. 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène.

5 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 9,4 g (0,033 mole) de 3-hydroxy-3-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane et 35 ml d'acide sulfurique concentré et on chauffe le mélange à 190°C pendant 1h45.

On le refroidit, on le verse sur 400 ml d'une solution  
10 aqueuse glacée d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques et on les évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et  
15 ammoniaque.

On obtient 3,9 g de produit sous forme de solide jaune pâle.

Point de fusion : 73-75°C.

20 3.3. Ethanedioate de 5-[2-(3-méthylphényle)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (1:1).

Dans un tube de 10 ml on introduit successivement 0,2 g (0,75 mmole) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ène, 3 ml de toluène, 0,7 ml d'une solution  
25 aqueuse 2M de carbonate de sodium, 0,147g (1,05 mmole) d'acide 3-méthylbenzèneboronique, 0,042 g (0,04 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium et 0,7 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange à 100°C pendant 15 h. eures.

30 On élimine la phase aqueuse par décantation et on extrait le brut sur colonne de résine Dowex® par lavages successifs par du méthanol puis du chloroforme avant d'éluer par une solution d'ammoniaque. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  
35 un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient ainsi 0,167 g de produit sous forme d'huile, que l'on met en solution dans 2 ml d'alcool isopropylique pour faire un éthanedioate par addition de 0,051 g (0,057 mmole) d'acide éthanedioïque en solution dans l'alcool

isopropylique. On obtient 0,188 g de produit cristallisé.  
Pf : 173-174°C.

Exemple 4 (Composé N°26).

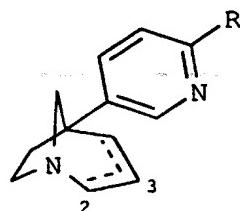
- 5 Bromhydrate de 5-[2-(3-fluorophényl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane 2:1.

Dans un flacon de Parr de 250 ml on introduit 0,18 g (0,51 mmole) d'éthanedioate de 5-[2-(3-fluorophényl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène en solution dans 20 ml de méthanol, on ajoute 0,36 g de palladium à 10% adsorbé sur charbon et on soumet le milieu réactionnel à une pression de 0,42 Mpa d'hydrogène sous agitation à 45°C pendant 6 h. On recueille le catalyseur par filtration sur terre d'infusoires®, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu dans 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N et on extrait la phase aqueuse par du chloroforme et on purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 80/20/2 de chloroforme, méthanol et ammoniaque. On obtient 0,085 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition de 0,107 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. On obtient 0,097 g de cristaux.

25 Point de fusion : 98-100°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention. Dans la colonne "R", "(+)" désigne l'énantiomère dextrogyre et "(-)" l'énantiomère lévogyre ; les composés sans mention dans cette colonne sont des racémates. Dans la colonne " — ", le nombre indiqué correspond à la position de la double liaison dans le cas d'un 1-azabicyclo-octène, et "—" désigne un hétérocycle saturé. Dans la colonne "Sel", "—" désigne un composé à l'état de base, "Hbr" désigne un bromhydrate et "ox." désigne un oxalate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard. Dans la colonne "F(°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

## Tableau



(I)

N°	R	=	Sel	F (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	HBr 2:1	273-274
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	HBr 2:1	272-277
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	HBr 2:1	297-305
4	2, 4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -5-pyrimidinyl	2	HBr 2:1	340 (d)
5	3, 4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3	HBr 2:1	261-262
6	3, 4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HBr 2:1	234-236
7	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	157-158
8	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	173-174
9	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	163-164
10	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	183-184
11	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	156-157
12	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	213-215
13	3-Thienyl	3	ox. 1:1	189-190
14	3, 4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3	ox. 1:1	201-202
15	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	201-203
16	3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	155-156
17	3-Pyridinyl	3	ox. 1:1	183-184
18	5-Indolyl	3	ox. 1:1	253-254
19	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	ox. 1:1	205-207
20	3, 5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3	ox. 1:1	192-193
21	4-Pyridinyl	3	ox. 1:1	172-174
22	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	246-247
23	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	295-297
24	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	284-287
25	3, 5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HBr 2:1	250-254

N°	R	=	Sel	F (°C)
26	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	98-100
27	3-Thienyl	-	HBr 2:1	193-196
28	3, 4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HBr 2:1	260-263
29	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	266-269
30	3-Pyridinyl	-	HBr 3:1	256-260
31	4-Pyridinyl	-	HBr 2:1	249-253
32	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 3:1	264-267
33	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HBr 2:1	218-221
34	Br	3	HBr 2:1	234-236
35	Br	2	HBr 2:1	>350
36	4-Piperidinyl	-	HBr 3:1	289-292
37	3-Piperidinyl	-	HBr 3:1	261-265
38	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (+)	-	-	125-129
39	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (-)	-	-	125-129
40	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (+)	-	-	68-70
41	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (-)	-	-	68-70
42	2-Thienyl	-	HBr 2:1	251 (d)
43	2-Thienyl	3	HBr 2:1	246-247
44	5-CH <sub>3</sub> -2-thienyl	3	HBr 2:1	237-238
45	5-CH <sub>3</sub> -2-thienyl	-	HBr 2:1	210-211
46	5-Cl-2-thienyl	-	HBr 2:1	248-250
47	5-Cl-2-thienyl	3	HBr 2:1	258-259
48	2-Furyl	3	HBr 2:1	262-264
49	2-Furyl	-	HBr 2:1	182 (d)
50	5-Indolyl	-	ox. 1:1	268-269
51	2-Benzofuryl	3	-	145-146
52	2-Benzofuryl	-	HBr 2:1	303-305
53	2-Pyrrolyl	3	HBr 2:1	265-266
54	2-Pyrrolyl	-	ox. 1:1	95-97
55	2-Benzothienyl	3	-	165-166
56	2-Benzothienyl	-	HBr 2:1	311-313

N°	R	=	Sel	F (°C)
57	3-Furyl	3	HBr 2:1	291-294
58	3-Furyl	-	HBr 2:1	313-315
59	4-OH-3-pyridinyl	-	HBr 2:1	268-270
60	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -1,2-oxazol-4-yl	-	-	116-117
61	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -1,2-oxazol-4-yl	3	HBr 2:1	250-252
62	2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -pyrimidin-5-yl	-	ox. 1:1	70-72
63	4-CH <sub>3</sub> -2-thienyl	-	HBr 2:1	336-338
64	4-CH <sub>3</sub> -2-thienyl	3	HBr 2:1	284-285
65	1-Dibenzofuryl	-	HBr 2:1	188-189
66	1-Dibenzofuryl	3	HBr 2:1	302-304
67	1-Phenoxathiinyl	3	HBr 2:1	292-293
68	1-Phenoxathiinyl	-	HBr 1:1	200-203
69	8-Quinoleinyl	-	HBr 2:1	206-208
70	8-Quinoleinyl	3	HBr 2:1	309-310
71	3-Benzothienyl	3	HBr 2:1	222-223
72	3-Benzothienyl	-	ox. 1:1	80-82

Les composés de la présente invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité  $\alpha_4\beta_2$  selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* (1994), 253, 5 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* (1993), 600, 127. On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. 10 On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge 15 le surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 G avant de le conserver à -80°C. Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et 20 on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [<sup>3</sup>H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par 25 filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence 30 de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [<sup>3</sup>H]-cytisine, puis on calcule la CI<sub>50</sub>, 35 concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,01 et 10 µM.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité  $\alpha_1$ , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982), 22, 5 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* (1986), 30, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min. à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4 °C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4 °C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80 °C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37 °C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37 °C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de [<sup>3</sup>H] $\alpha$ -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylénimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylénimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4 °C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [<sup>3</sup>H] $\alpha$ -bungarotoxine, puis on calcule la  $CI_{50}$ ,

concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,005 et 20  $\mu\text{M}$ .

5

Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les récepteurs nicotiniques. Certains sont sélectifs pour les récepteurs contenant les sous-unités  $\alpha$ , et d'autres sont mixtes pour 10 les récepteurs du type  $\alpha_4\beta_2$  et  $\alpha_2$ .

Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, 15 notamment au niveau du système nerveux central.

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement 20 pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être 25 utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

30 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques 35 telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

5

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

15

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, 20 intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou 25 injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.  
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la 35 cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol,

le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression 5 directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Ils peuvent être conçus pour permettre 10 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec 15 des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou 20 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence 25 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents 30 dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des 35 polyéthylène glycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des

suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

## Revendications

1. Composé, sous forme d'énanthiomère pur ou sous forme de mélange d'énanthiomères, répondant à la formule générale (I)

5

10



dans laquelle R représente un atome d'halogène ou un groupe ( $C_3-C_6$ )cycloalkyle ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, ou un groupe ( $C_1-C_6$ )alkyle, ( $C_1-C_6$ )alcoxy, nitro, amino, ( $C_1-C_3$ )dialkylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, ou un groupe pipéridinyle, ou morpholin-4-yle, ou pyrrolidin-1-yle, ou azétidin-1-yle, ou azépin-1-yle, ou pyridinyle, ou quinoléinyle, ou thiényle, ou pyrazinyle, ou furyle, ou benzofuryle, ou benzothiényle, ou indolyle, ou pyrimidinyle, ou isoxazolyle, ou phénoxazinyle, ou phénoxathiinyle, ou dibenzothiényle, ou dibenzofuryle, ou pyrrolyle ou naphtyle, chacun de ces groupes pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes ( $C_1-C_6$ )alkyle, ( $C_1-C_6$ )alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, ( $C_1-C_3$ )dialkylamino ou ( $C_3-C_6$ )cycloalkylamino, sachant que, parmi les deux liaisons carbone-carbone représentées par  $\text{---}$ , l'une est simple et l'autre peut être simple ou double, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

35 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes ( $C_1-C_6$ )alkyle, ( $C_1-C_6$ )alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano,

hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolyle, soit un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

5

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle  
10 contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/00004

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 A61K31/439 A61P25/00 // (C07D471/08, 221:00,  
209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 817 679 A (SHEN ET AL.) 6 October 1998 (1998-10-06) example 87 ----	1, 3
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 June 2000 (2000-06-15) page 15, line 5 - line 10; claim 1 ----	1, 3
A	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 June 2000 (2000-06-15) page 18, line 8 - line 12; claim 1 -----	1, 3

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2003

Date of mailing of the International search report

06/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfarro Faus, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/00004

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5817679	A	06-10-1998	AU 708112 B2 AU 3540695 A CA 2196979 A1 CN 1163613 A ,B EP 0778835 A1 HU 77938 A2 JP 2002504883 T US 6255490 B1 WO 9606093 A1 AU 695682 B2 AU 6497194 A CA 2159723 A1 CN 1133045 A ,B EP 0691971 A1 HU 74380 A2 JP 8511768 T WO 9422868 A1 US 6060473 A	29-07-1999 14-03-1996 29-02-1996 29-10-1997 18-06-1997 30-11-1998 12-02-2002 03-07-2001 29-02-1996 20-08-1998 24-10-1994 13-10-1994 09-10-1996 17-01-1996 30-12-1996 10-12-1996 13-10-1994 09-05-2000
WO 0034279	A	15-06-2000	FR 2786770 A1 AU 1393000 A EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 JP 2002531565 T US 6407095 B1	09-06-2000 26-06-2000 26-09-2001 15-06-2000 24-09-2002 18-06-2002
WO 0034284	A	15-06-2000	FR 2786769 A1 AU 1392900 A EP 1144413 A1 WO 0034284 A1 JP 2002531568 T	09-06-2000 26-06-2000 17-10-2001 15-06-2000 24-09-2002

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/00004  
lande Internationale No

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 7 C07D471/08 A61K31/439 A61P25/00 // (C07D471/08, 221:00,  
209:00)**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
**CIB 7 C07D A61K A61P**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data****C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 817 679 A (SHEN ET AL.) 6 octobre 1998 (1998-10-06) exemple 87 ---	1, 3
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 15, ligne 5 - ligne 10; revendication 1 ---	1, 3
A	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 18, ligne 8 - ligne 12; revendication 1 -----	1, 3

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## ° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14 avril 2003

06/05/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

ande Internationale No

PCT/FR 03/00004

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5817679	A	06-10-1998	AU 708112 B2 AU 3540695 A CA 2196979 A1 CN 1163613 A , B EP 0778835 A1 HU 77938 A2 JP 2002504883 T US 6255490 B1 WO 9606093 A1 AU 695682 B2 AU 6497194 A CA 2159723 A1 CN 1133045 A , B EP 0691971 A1 HU 74380 A2 JP 8511768 T WO 9422868 A1 US 6060473 A	29-07-1999 14-03-1996 29-02-1996 29-10-1997 18-06-1997 30-11-1998 12-02-2002 03-07-2001 29-02-1996 20-08-1998 24-10-1994 13-10-1994 09-10-1996 17-01-1996 30-12-1996 10-12-1996 13-10-1994 09-05-2000
WO 0034279	A	15-06-2000	FR 2786770 A1 AU 1393000 A EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 JP 2002531565 T US 6407095 B1	09-06-2000 26-06-2000 26-09-2001 15-06-2000 24-09-2002 18-06-2002
WO 0034284	A	15-06-2000	FR 2786769 A1 AU 1392900 A EP 1144413 A1 WO 0034284 A1 JP 2002531568 T	09-06-2000 26-06-2000 17-10-2001 15-06-2000 24-09-2002